

DOI:10.3724/SP.J.1008.2012.00659

Periostin 与上皮源性恶性肿瘤侵袭转移的关系

王 洋, 朱明华*

第二军医大学长海医院病理科, 上海 200433

[摘要] Periostin 是近年发现的一个新的间质特异基因, 其编码蛋白由 835 个氨基酸组成, 相对分子质量约 90 000, 可促进成骨细胞的增殖、分化和骨膜成骨前体细胞的聚集、黏附及间质平滑肌细胞的迁移, 在多种人类正常组织中都有表达。Periostin 在肺癌、结肠癌、肝癌、食管癌、乳腺癌、卵巢癌等恶性肿瘤中过表达, 可促进肿瘤的存活和血管生成, 并可作为肿瘤细胞发生上皮间质转化的标志, 其在肿瘤侵袭转移的作用也日益受到关注并取得了一些研究进展。

[关键词] periostin; 肿瘤; 肿瘤浸润; 转移

[中图分类号] R 730.2

[文献标志码] A

[文章编号] 0258-879X(2012)06-0659-04

Association of mesenchyme-specific gene periostin with carcinoma invasion and metastasis: recent progress

WANG Yang, ZHU Ming-hua*

Department of Pathology, Changhai Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China

[Abstract] Periostin is a newly identified mesenchyme-specific gene encoding a protein of 835 amino acids, with a molecular size about 90 000. Periostin can promote proliferation and differentiation of osteoblasts, recruitment and attachment of osteoblast precursors, and migration of stromal smooth muscle cells. Periostin can be found in many normal tissues in humans, and it is over-expressed in lung cancer, colon cancer, liver cancer, esophagus cancer, breast cancer, ovarian cancer, and so on. Periostin can promote neoplasm growth and angiogenesis and may serve as a biomarker of epithelial-mesenchymal transition (EMT). Moreover, the role of periostin in cancer invasion and metastasis is gaining increasing attention and has yielded some progress.

[Key words] periostin; neoplasms; neoplasm invasiveness; neoplasm metastasis

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2012, 33(6): 659-662]

肿瘤的侵袭转移是一个复杂的、多基因参与的过程, 而间质特异基因在对肿瘤侵袭转移的调控中起着重要的作用。Periostin 是近几年来新确定的一个间质特异基因, 人 periostin 基因位于染色体 13q13.3, cDNA 全长 3 187 bp, 其中编码区为 2 433 bp, 编码 835 个氨基酸。Periostin 在多种人类组织中都有表达, 不仅参与许多正常生理过程, 还在心血管疾病、哮喘和肿瘤的发生发展等病理过程中发挥重要作用^[1-4]。本文就 periostin 在上皮源性恶性肿瘤的侵袭转移中的研究作一综述。

1 Periostin 及其生物学特性

Periostin 最初是从小鼠的成骨细胞系中克隆得到, 又称成骨细胞特异性因子 2 (osteoblast-specific factor 2, OSF-2)。其编码蛋白与 β ig-h3、stabilin I 和 II、MBP-70、Algal-CAM 属于同一蛋白家族, 与昆虫胚胎的中枢神经系统黏附分子 fasciclin I 具有同源性, 被认为是间质细胞的标志物。Periostin 相对分子质量约 90 000, 是一种分泌性蛋白, 由 N 末端信

号肽、半胱氨酸富含区、4 个内部同源结构域和 C 末端亲水结构域组成, 可促进成骨细胞的增殖、分化及骨膜成骨前体细胞的聚集和黏附^[5-6]。Butcher 等^[7]在研究心脏瓣膜的发生时发现, 房室垫间充质细胞的黏附和伸展与 periostin 之间存在着剂量依赖关系, periostin 通过 Rho/PI3 激酶整合信号的介导, 促进心脏房室垫间充质细胞的迁移及基质重塑, 这种迁移和重塑与 periostin 和 β 1 整合素的共区域化表达有关。Lindner 等^[8]研究发现, 血管创伤后, periostin 在位于血管新生内膜和外膜中的平滑肌细胞中表达, periostin 的表达与平滑肌的分化相关, 同时促进了平滑肌细胞的迁移, 且与其他间质细胞不同的是, 平滑肌细胞 periostin 的表达不受 FGF-2 的调节。血管平滑肌的迁移是动脉粥样硬化和血管损伤后狭窄的常见病理特征。血管损伤后初期, 中膜平滑肌迁移至内膜并增生形成新的内膜, 此时伴有平滑肌细胞 periostin 表达的升高。向内源性阴性和低表达 periostin 的鼠血管平滑肌细胞中转入人 periostin 后, 其迁移能力明显增强^[9]。上述研究表明, periostin 在间质细胞迁移运动中具有重要作用。

[收稿日期] 2011-11-23

[接受日期] 2012-03-08

[基金项目] 国家自然科学基金(30770996, 81172310)。Supported by National Natural Science Foundation of China (30770996, 81172310)。

[作者简介] 王 洋, 博士生, 讲师、主治医师。E-mail: docwy@sina.com

* 通信作者(Corresponding author)。Tel: 021-81873690, E-mail: mhzhu2000@hotmail.com

2 间质特异基因与肿瘤侵袭转移

侵袭和转移是恶性肿瘤最主要的特征,但是具体机制仍不十分清楚。传统的观点是以 Paget 的“种子和土壤”学说为基础,认为肿瘤细胞存在异质性,少数亚克隆通过基因变异而获得了转移能力,并最终在合适的远处组织种植形成转移瘤^[10]。以往的研究多关注于“种子”——肿瘤细胞,侧重于肿瘤细胞本身的分子病理改变对肿瘤细胞增殖、侵袭和转移等生物学行为的影响。虽取得了一定的进展,但至今尚未发现可以明确预见肿瘤侵袭、转移的标志物。

近年来,学者们开始关注“土壤”——肿瘤微环境在肿瘤发生、发展过程中的作用,并着手研究相关基因的表达和功能,打开了肿瘤基础研究的新局面。如位于肿瘤上皮细胞附近的成纤维细胞又称癌症相关性成纤维细胞(cancer-associated fibroblasts, CAFs),通过分泌可溶性的细胞因子、调节细胞外基质成分(extracellular matrix components, EMC)、与癌细胞直接相互作用等途径改变癌细胞的表型,因而成为抗癌治疗的潜在靶点^[11]。

间质特异基因(mesenchyme-specific gene)是在这一学术潮流中提出的新概念,它们把“种子”和“土壤”紧密地联系在一起。间质特异基因主要是由间质细胞所表达的基因,这类基因的表达产物是结构和功能各不相同的分子,包括分泌性蛋白和细胞外基质蛋白。Periostin 就是一种间质特异性基因。研究发现,将 periostin 转入无转移能力的 293T 细胞后,293T 细胞经上皮间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)后,出现迁移和侵袭现象,提示 periostin 对肿瘤细胞的 EMT 和侵袭转移起着至关重要的作用^[12]。

3 Periostin 与上皮源性恶性肿瘤侵袭转移

新近的研究表明,periostin 在多种上皮源性恶性肿瘤(如胰腺癌中的星状细胞、非小细胞肺癌、胆管细胞癌和前列腺癌的间质细胞等)中过表达,并可促进癌细胞的存活、血管生成、侵袭和转移^[13-14]。有学者已将 periostin 作为癌细胞发生 EMT 的标志蛋白^[15]。

3.1 呼吸系统肿瘤

3.1.1 肺癌 Sasaki 等^[16]的研究显示:经 RT-PCR 检测,在 49% 的非小细胞肺癌(non-small cell lung carcinoma, NSCLC)中有 periostin 的转录,应用原位杂交的方法证实,periostin 高表达的区域位于 NSCLC 周边,而不在肿瘤的中央区域;ELISA 法检测 NSCLC 患者血清 periostin 水平与正常对照无明显差异,与性别、肿瘤和淋巴结的分期、骨转移等亦无相关性,但癌肿切除后 4 周血清 periostin 水平显著下降,高血清 periostin 水平的 NSCLC 患者的生存时间明显低于正常血清 periostin 水平的 NSCLC 患者^[17];而对于 SCLC 患者,periostin 的血清水平虽与骨转移的发生没有相关性,但与肿瘤和淋巴结的分期密切相关^[18]。Takanami 等^[19]应用免疫组化的方法检测了 88 例 NSCLC 样本,其中 42% 的患者表达了 periostin,与肿瘤的大小、淋巴结转移、疾病的分期、微血管密度和微淋巴管密度密切相关,并且阴性表达 periostin 的患者 5 年生存率明显高于阳性表达患者。Hong 等^[20]用

ELISA 方法检测血清中 periostin 水平时发现,NSCLC 患者血清 periostin 水平明显高于健康志愿者,但与侵袭、淋巴结转移、TNM 分期等无相关性;将表达全长 periostin 的质粒转染 NSCLC 腺癌细胞系 A549 后,在诱导 vimentin 和 N-cadherin 表达的同时抑制了 E-cadherin 的表达,从而促进了 A549 细胞的增殖和迁移能力。上述研究证实了 periostin 在 NSCLC 中有较高比例的表达,并且与侵袭、转移密切相关。

3.1.2 恶性胸膜间皮瘤 EMT 是癌组织去分化的形态学表现,可增强肿瘤的侵袭力,可能与恶性胸膜间皮瘤(malignant pleural mesothelioma, MPM)的上皮样和肉瘤样类型有关。Schramm 等^[21]利用免疫组化和组织芯片技术,回顾性研究了 352 例 MPM 患者 periostin、EGFR、PTEN、p21 和 p27 等与临床病理参数的关系,证实 periostin 主要在肉瘤样组织学类型的肿瘤和间质细胞胞质中表达,periostin 激发了 EMT,胞质高表达 periostin 与 MPM 的肉瘤样组织学类型和短的生存时间相关,提示预后差;认为胞质表达 periostin 的情况可以作为一个独立的预后指标。

3.2 消化系统肿瘤

3.2.1 结直肠癌 Ben 等^[22]用 ELISA 方法检测发现,结直肠癌患者血清 periostin 水平明显高于健康者和结肠息肉及腺瘤患者,且与远处转移、肿瘤晚期和不良预后相关;用 RT-PCR 方法检测发现,与正常组织相比,结直肠癌组织 periostin mRNA 表达水平明显升高,但在培养的 4 株结肠癌细胞系中却未检测到 periostin mRNA 的表达,提示 periostin 是由癌组织周围的间质细胞产生的。

3.2.2 胰腺癌 Periostin 在胰腺癌中亦高表达,且表达增高的患者其生存时间有缩短的趋势;在胰腺癌原发灶及其转移灶中,星状细胞是 periostin 的唯一来源,但是癌细胞可以刺激星状细胞分泌 periostin,创造有利于肿瘤生长的微环境^[23-24]。与癌旁组织相比,胰腺癌组织 periostin 的表达升高,间质细胞 periostin 的阳性表达率与癌组织的侵袭深度和淋巴结转移显著相关,无论是间质还是癌组织表达 periostin,均提示预后不良,生存时间短^[14]。

3.2.3 肝细胞癌和胆管细胞癌 肝细胞癌中 periostin 高表达,并且与高的肿瘤分级和乙型肝炎病毒感染密切相关,而良性的肝细胞肿瘤则无高表达 periostin^[25]。应用免疫组化方法研究 periostin 在肝内胆管细胞癌的表达时发现,periostin 只在间质成纤维细胞中表达,癌细胞和免疫细胞则不表达;高表达 periostin 的胆管细胞癌患者比低表达患者的生存期短,多因素分析显示 periostin 高表达和淋巴结转移可以作为独立的预后不良指标;体外实验也证实重组的 periostin 可以诱导胆管细胞癌肿瘤细胞的增殖和侵袭^[26]。

3.2.4 食管癌 Kwon 等^[27]通过基因表达谱分析和半定量 RT-PCR 法在 mRNA 水平证实了 periostin 在食管鳞状细胞癌中高表达,并进一步在蛋白水平得到了证实。Michaylira 等^[28]通过对食管鳞状细胞癌的三维组织培养研究发现,periostin 作为癌细胞高表达的细胞黏附分子,是一个新的肿瘤侵袭分子标志。通过抑制表皮生长因子受体信号转导途径或恢复野生型 p53 的功能,均能削弱 periostin 的作用,提示这两个常见的遗传学改变与 periostin 功能间存在着相互依赖

的关系。

3.3 女性生殖系统肿瘤

3.3.1 乳腺癌 Sasaki 等^[18]应用 ELISA 方法检测发现,乳腺癌骨转移患者血清 periostin 水平较没有骨转移的患者显著升高;用原位杂交的方法检查发现高表达的 periostin 主要位于癌细胞周边的间质细胞,而并非是乳腺癌细胞本身。Contié 等^[29]将人乳腺癌细胞系 MDA-B02 移植至裸鼠的实验亦得到了同样的结论。对 periostin 介导乳腺癌血管生成机制的研究显示:部分原因是源自于血管内皮细胞通过整合素 $\alpha v \beta 3$ 粘着斑激酶介导的信号转导途径上调了血管内皮生长因子受体 Flk-1/KDR^[30]。

3.3.2 卵巢癌 在人卵巢癌组织中,periostin 主要在癌症相关的成纤维细胞中表达,而癌细胞自身不表达;重组的 periostin 可以刺激人卵巢腺癌细胞系 SK-OV-3 的黏附和侵袭并诱导癌细胞表达 MMP-2^[31]。Zhu 等^[32]的研究表明,periostin 高表达与晚期临床分期的卵巢癌以及肿瘤的复发密切相关;periostin 过表达虽不能改变肿瘤细胞的生长速度,但是通过提高肿瘤的血管生成和降低肿瘤细胞的凋亡,显著地促进了免疫缺陷小鼠腹腔内转移瘤的生长;periostin 可以与卵巢癌细胞和人脐带血管内皮细胞(HUVEC)表面的整合素受体 $\alpha v \beta 3$ 和 $\alpha v \beta 5$ 相互作用,促进了卵巢癌细胞的迁移侵袭能力以及 HUVEC 的黏附和迁移能力,提示卵巢癌细胞可能通过旁分泌的方式释放 periostin,促进肿瘤新生血管的形成,以利于肿瘤的侵袭转移。

3.4 其他肿瘤 Kudo 等^[33]的研究表明:与正常组织相比,头颈部鳞状细胞癌高表达 periostin,并且表达水平与肿瘤侵袭密切相关。在原发性和转移性前列腺癌的肿瘤间质细胞中 periostin 高表达,其表达程度与 Gleason 评分正相关;periostin 的表达上调可以增加前列腺癌的侵袭性,可能成为治疗原发性和转移性前列腺癌的潜在靶标^[34]。

4 结语

肿瘤的侵袭转移是一个复杂、多因素参与的过程,基因调控也是一个精密、庞大、复杂的生物调控系统,现有的研究表明 periostin 在肿瘤的侵袭转移中起到重要的作用。Periostin 主要是由癌细胞周围间质细胞产生,癌细胞可以刺激其周围的间质细胞表达和分泌 periostin,periostin 可能通过与整合素等细胞表面受体分子的相互作用^[35],触发相关信号转导通路网络,改变癌细胞生存的微环境,以利于癌细胞的生长和进展;同时癌细胞自身也可以表达 periostin,导致癌细胞发生 EMT、侵袭和转移。但是还有许多细节尚不明确,如 periostin 具体与哪些受体分子相互作用? Periostin 对癌细胞和间质细胞的作用有哪些相同和不同之处? 癌细胞表达 periostin 受哪些因素的调控? Periostin 参与癌细胞侵袭、转移具体作用机制? 间质细胞表达 periostin 受哪些因素的调控? EMT 的发生除了与肿瘤细胞本身表达的间质特异基因相关外,间质细胞表达并分泌的间质特异基因产物是否也参与其中,具体通过何种途径及其相关的分子机制如何? 要解释上述疑问,还需要不断深入探索。

5 利益冲突

所有作者声明本文不涉及任何利益冲突。

[参考文献]

- [1] Tai I T, Dai M, Chen L B. Periostin induction in tumor cell line explants and inhibition of *in vitro* cell growth by anti-periostin antibodies[J]. *Carcinogenesis*, 2005, 26: 908-915.
- [2] Tanabe H, Takayama I, Nishiyama T, Shimazaki M, Kii I, Li M, et al. Periostin associates with Notch1 precursor to maintain Notch1 expression under a stress condition in mouse cells[J]. *PLoS One*, 2010, 5: e12234.
- [3] Hakuno D, Kimura N, Yoshioka M, Mukai M, Kimura T, Okada Y, et al. Periostin advances atherosclerotic and rheumatic cardiac valve degeneration by inducing angiogenesis and MMP production in humans and rodents[J]. *J Clin Invest*, 2010, 120: 2292-2306.
- [4] Sidhu S S, Yuan S, Innes A L, Kerr S, Woodruff P G, Hou L, et al. Roles of epithelial cell-derived periostin in TGF-beta activation, collagen production, and collagen gel elasticity in asthma[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2010, 107: 14170-14175.
- [5] Horiuchi K, Amizuka N, Takeshita S, Takamatsu H, Katsura M, Ozawa H, et al. Identification and characterization of a novel protein, periostin, with restricted expression to periosteum and periodontal ligament and increased expression by transforming growth factor beta[J]. *J Bone Miner Res*, 1999, 14: 1239-1249.
- [6] Contié S, Voorzanger-Rousselot N, Litvin J, Bonnet N, Ferrari S, Clézardin P, et al. Development of a new ELISA for serum periostin: evaluation of growth-related changes and bisphosphonate treatment in mice[J]. *Calcif Tissue Int*, 2010, 87: 341-350.
- [7] Butcher J T, Norris R A, Hoffman S, Mjaatvedt C H, Markwald R R. Periostin promotes atrioventricular mesenchyme matrix invasion and remodeling mediated by integrin signaling through Rho/PI 3-kinase[J]. *Dev Biol*, 2007, 302: 256-266.
- [8] Lindner V, Wang Q, Conley B A, Friesel R E, Vary C P. Vascular injury induces expression of periostin: implications for vascular cell differentiation and migration[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2005, 25: 77-83.
- [9] Li G, Jin R, Norris R A, Zhang L, Yu S, Wu F, et al. Periostin mediates vascular smooth muscle cell migration through the integrins $\alpha v \beta 3$ and $\alpha v \beta 5$ and focal adhesion kinase (FAK) pathway[J]. *Atherosclerosis*, 2010, 208: 358-365.
- [10] Fidler I J. The pathogenesis of cancer metastasis: the 'seed and soil' hypothesis revisited[J]. *Nat Rev Cancer*, 2003, 3: 453-458.
- [11] Mücke P, Ostman A. Tumour-stroma interaction; cancer-associated fibroblasts as novel targets in anti-cancer therapy? [J]. *Lung Cancer*, 2004, 45 Suppl 2: S163-S175.
- [12] Yan W, Shao R. Transduction of a mesenchyme-specific gene periostin into 293T cells induces cell invasive activity through epithelial-mesenchymal transformation[J]. *J Biol Chem*, 2006, 281: 19700-19708.
- [13] Zhu M, Fejzo M S, Anderson L, Dering J, Ginther C, Ramos L, et al. Periostin promotes ovarian cancer angiogenesis and metastasis[J]. *Gynecol Oncol*, 2010, 119: 337-344.

- [14] Ben Q W, Jin X L, Liu J, Cai X, Yuan F, Yuan Y Z. Periostin, a matrix specific protein, is associated with proliferation and invasion of pancreatic cancer[J]. *Oncol Rep*, 2011, 25: 709-716.
- [15] Soltermann A, Tischler V, Arbogast S, Braun J, Probst-Hensch N, Weder W, et al. Prognostic significance of epithelial-mesenchymal and mesenchymal-epithelial transition protein expression in non-small cell lung cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2008, 14: 7430-7437.
- [16] Sasaki H, Lo K M, Chen L B, Auclair D, Nakashima Y, Moriyama S, et al. Expression of Periostin, homologous with an insect cell adhesion molecule, as a prognostic marker in non-small cell lung cancers[J]. *Jpn J Cancer Res*, 2001, 92: 869-873.
- [17] Sasaki H, Dai M, Auclair D, Fukai I, Kiriyama M, Yamakawa Y, et al. Serum level of the periostin, a homologue of an insect cell adhesion molecule, as a prognostic marker in nonsmall cell lung carcinomas[J]. *Cancer*, 2001, 92: 843-848.
- [18] Sasaki H, Yu C Y, Dai M, Tam C, Loda M, Auclair D, et al. Elevated serum periostin levels in patients with bone metastases from breast but not lung cancer[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2003, 77: 245-252.
- [19] Takanami I, Abiko T, Koizumi S. Expression of periostin in patients with non-small cell lung cancer: correlation with angiogenesis and lymphangiogenesis[J]. *Int J Biol Markers*, 2008, 23: 182-186.
- [20] Hong L, Sun H, Lv X, Yang D, Zhang J, Shi Y. Expression of periostin in the serum of NSCLC and its function on proliferation and migration of human lung adenocarcinoma cell line (A549) *in vitro*[J]. *Mol Biol Rep*, 2009, 37: 2285-2293.
- [21] Schramm A, Opitz I, Thies S, Seifert B, Moch H, Weder W, et al. Prognostic significance of epithelial-mesenchymal transition in malignant pleural mesothelioma[J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2010, 37: 566-572.
- [22] Ben Q W, Zhao Z, Ge S F, Zhou J, Yuan F, Yuan Y Z. Circulating levels of periostin may help identify patients with more aggressive colorectal cancer[J]. *Int J Oncol*, 2009, 34: 821-828.
- [23] Erkan M, Kleeff J, Gorbachevski A, Reiser C, Mitkus T, Esposito I, et al. Periostin creates a tumor-supportive microenvironment in the pancreas by sustaining fibrogenic stellate cell activity[J]. *Gastroenterology*, 2007, 132: 1447-1464.
- [24] Kanno A, Satoh K, Masamune A, Hirota M, Kimura K, Umino J, et al. Periostin, secreted from stromal cells, has biphasic effect on cell migration and correlates with the epithelial to mesenchymal transition of human pancreatic cancer cells[J]. *Int J Cancer*, 2008, 122: 2707-2718.
- [25] Riener M O, Fritzsche F R, Soll C, Pestalozzi B C, Probst-Hensch N, Clavien P A, et al. Expression of the extracellular matrix protein periostin in liver tumours and bile duct carcinomas[J]. *Histopathology*, 2010, 56: 600-606.
- [26] Utispan K, Thuwajit P, Abiko Y, Charngkaew K, Paupairoj A, Chau-in S, et al. Gene expression profiling of cholangiocarcinoma-derived fibroblast reveals alterations related to tumor progression and indicates periostin as a poor prognostic marker[J]. *Mol Cancer*, 2010, 9: 13.
- [27] Kwon Y J, Lee S J, Koh J S, Kim S H, Kim Y J, Park J H. Expression patterns of aurora kinase B, heat shock protein 47, and periostin in esophageal squamous cell carcinoma[J]. *Oncol Res*, 2009, 18: 141-151.
- [28] Michaylira C Z, Wong G S, Miller C G, Gutierrez C M, Nakagawa H, Hammond R, et al. Periostin, a cell adhesion molecule, facilitates invasion in the tumor microenvironment and annotates a novel tumor-invasive signature in esophageal cancer [J]. *Cancer Res*, 2010, 70: 5281-5292.
- [29] Contié S, Voorzanger-Rousselot N, Litvin J, Clézardin P, Garnero P. Increased expression and serum levels of the stromal cell-secreted protein periostin in breast cancer bone metastases[J]. *Int J Cancer*, 2011, 128: 352-360.
- [30] Shao R, Bao S, Bai X, Blanchette C, Anderson R M, Dang T, et al. Acquired expression of periostin by human breast cancers promotes tumor angiogenesis through up-regulation of vascular endothelial growth factor receptor 2 expression[J]. *Mol Cell Biol*, 2004, 24: 3992-4003.
- [31] Choi K U, Yun J S, Lee I H, Heo S C, Shin S H, Jeon E S, et al. Lysophosphatidic acid-induced expression of periostin in stromal cells: Prognostic relevance of periostin expression in epithelial ovarian cancer[J]. *Int J Cancer*, 2011, 128: 332-342.
- [32] Zhu M, Fejzo M S, Anderson L, Dering J, Ginther C, Ramos L, et al. Periostin promotes ovarian cancer angiogenesis and metastasis[J]. *Gynecol Oncol*, 2010, 119: 337-344.
- [33] Kudo Y, Ogawa I, Kitajima S, Kitagawa M, Kawai H, Gaffney P M, et al. Periostin promotes invasion and anchorage-independent growth in the metastatic process of head and neck cancer[J]. *Cancer Res*, 2006, 66: 6928-6935.
- [34] Tischler V, Fritzsche F R, Wild P J, Stephan C, Seifert H H, Riener M O, et al. Periostin is up-regulated in high grade and high stage prostate cancer[J]. *BMC Cancer*, 2010, 10: 273.
- [35] Ruan K, Bao S, Ouyang G. The multifaceted role of periostin in tumorigenesis[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2009, 66: 2219-2230.

[本文编辑] 徐佳, 孙岩